

(1)

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON COMPANY on STN

AN 1986-024699 [04] WPINDEX

DNC C1986-010357

TI 1-Substd. propyl amine(s) useful as analgesics - prepared by reacting carbonyl-containing propyl amine with phenyl-substd. Grignard reagent.

DC B03 B05

PA (KAYA) KAYAKU KK

CYC 1

PI JP 60246348 A 19851206 (198604)*

7

<--

ADT JP 60246348 A JP 1984-103043 19840522

PRAI JP 1984-103043 19840522

IC C07C087-29; C07C091-16; C07C093-14; C07D295-08; C07D333-20

AB JP 60246348 A UPAB: 19930922

1-Substd. propylamines and their acid addition salts of general formula (I), where R1 is OH or lower acyloxy; R2 is lower alkyl or benzyl; R1 and R2 taken together may form benzal gp.; R3 is naphthyl, thienyl or lower alkoxyphenyl; R4 and R5 each is lower alkyl, or R4 and R5 taken together with the adjacent nitrogen atom may form piperidino or morpholino.

I (where R1 is OH; R2 is benzyl) are prepared from cpds. of formula R3CO-CH2CH2-NR4R5 (II) on reaction with PhCH2MgX (III) (where X is a halogen) (Grignard's reagent). I (where R1 and R2 are benzal) may be prepared from I (where R1 is OH; R2 is benzyl) on dehydration with an inorganic acid (e.g. HCl, H2SO4). I R1 is lower acyloxy) may be prepared from I (where R1 is OH) by acylation with acid anhydrides of formula (R7CO)2O (IV) (where R7 is lower alkyl). I (where R1 is OH; R2 is lower alkyl) may be prepared by reacting cpds. of formula R3COR6 with a Grignard reagent R4R5N-CH2CH2MgX (where R6 is lower alkyl).

USE/ADVANTAGE - I are useful as analgesics.

0/0

FS CPI

FA AB

MC CPI: B07-B01; B07-D05; B07-E03; B10-B02G; B10-B03B; B12-D01

(1)

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-246348

⑪ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和60年(1985)12月6日
C 07 C 87/29		7118-4H	
91/16		7162-4H	
93/14		7162-4H	
93/26		7162-4H	
C 07 D 295/08		6917-4C	
333/20		8214-4C	
// A 61 K 31/13		7330-4C	
31/215		7330-4C	
31/445	AAH	6664-4C	
C 07 C 97/10		6956-4H	審査請求 未請求 発明の数 3 (全7頁)

⑭ 発明の名称 1-置換-プロピルアミン及びその製造法

⑮ 特 願 昭59-103043

⑯ 出 願 昭59(1984)5月22日

⑰ 発 明 者 栗 原 藤 三 郎 仙台市小松島3丁目3番53号
⑱ 出 願 人 栗 原 藤 三 郎 仙台市小松島3丁目3番53号
⑲ 出 願 人 株 式 会 社 科 薬 東京都板橋区舟渡2丁目8番16号
⑳ 代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸 外2名

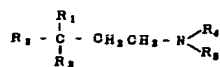
明 細 書

1. 発明の名称

1-置換-プロピルアミン及びその製造法

2. 特許請求の範囲

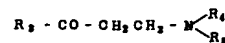
1 次の一般式



(式中、 R_1 は水素基又は低級アシルオキシ基を、 R_2 は低級アルキル基又はベンジル基を示すか、 R_1 と R_2 が一緒になつてベンザル基を示す。 R_3 はナフテル基、チエニル基又は低級アルコキシフェニル基を示す。 R_4 及び R_5 はそれぞれ低級アルキル基を示すか、 R_4 と R_5 が一緒になつて隣接する窒素原子と共にピペリジノ基又はモルホリノ基を形成する)

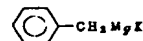
で表わされる1-置換-プロピルアミン及びその鹽付加塩。

2 一般式



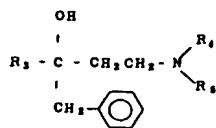
(式中、 R_2 はナフテル基、チエニル基又は低級アルコキシフェニル基を示し、 R_4 及び R_5 はそれぞれ低級アルキル基を示すか、 R_4 と R_5 が一緒になつて隣接する窒素原子と共にピペリジノ基又はモルホリノ基を形成する)

で表わされる化合物に、一般式



(式中、 X はハロゲン原子を示す)

で表わされるグリニヤ試薬を反応せしめることを特徴とする一般式



(式中、 R_3 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ)

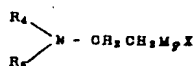
で表わされる1-置換-プロピルアミン及びその酸付加塩の製造法。

3 一般式



(式中、 R_3 はナフチル基、チエニル基又は低級アルコキシフェニル基、 R_6 は低級アルキル基を示す)

で表わされる化合物に、一般式



(式中、 R_1 は水酸基又は低級アシルオキシ基を、 R_2 は低級アルキル基又はベンジル基を示すか、 R_1 と R_2 が一緒になつてベンザル基を示す。 R_3 はナフチル基、チエニル基又は低級アルコキシフェニル基を示す。 R_4 及び R_5 はそれぞれ低級アルキル基を示すか、 R_4 と R_5 が一緒になつて隣接する窒素原子と共にピペリジノ基又はモルホリノ基を形成する)

で表わされる1-置換-プロピルアミン及びその酸付加塩、並びにその製造法に関する。

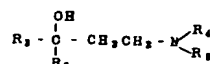
而して、本発明は鎮痛剤として有用な新規な1-置換-プロピルアミン(II)及びその酸付加塩を提供するものである。

また本発明は1-置換-プロピルアミン(II)及びその酸付加塩(以下、「本発明化合物(II)」

特開昭60-246348(2)

(式中、 R_4 及び R_5 はそれぞれ低級アルキル基を示すか、 R_4 と R_5 が一緒になつて隣接する窒素原子と共にピペリジノ基又はモルホリノ基を形成する)

で表わされるグリニヤ試薬を反応せしめることを特徴とする一般式

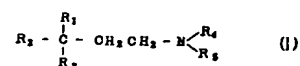


(式中、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前記と同じ)

で表わされる1-置換-プロピルアミン及びその酸付加塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式(I)

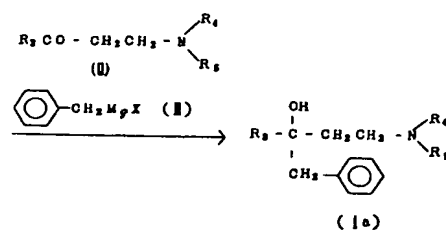


という)の新規な製造法を提供するものである。

本発明化合物(II)は例えば次のいずれかの方法によつて製造される。

製造法1:

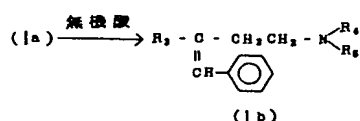
次の反応式に従つて、化合物(II)にグリニヤ試薬(III)を反応せしめて1-置換-1-ベンジル-1-ハイドロキシプロピルアミン(1a)を製造する。



(式中、 R_2 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ。 X はハロゲン原子を示す)

製造法 2 :

次の反応式に従つて、製造法 1 で得られた本発明化合物 (Ia) を無機酸で処理することにより 1-置換-1-ベンザルプロピルアミン (Ib) を製造する。



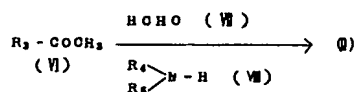
(式中、 R_2 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ)

製造法 3 :

次の反応式に従つて、製造法 1 で得られた本発明化合物 (Ia) に酸無水物 (N) を反応せしめることにより 1-置換-1-アシルオキ

(式中、 R_2 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ。 R_6 は低級アルキル基を示す)

製造法 1 において使用される原料化合物 (I) は、例えば次の反応式に従つて、ケトン化合物 (VI) にパラホルムアルデヒド (VII) とアミン化合物 (VIII) を一緒に反応せしめることにより製造される。

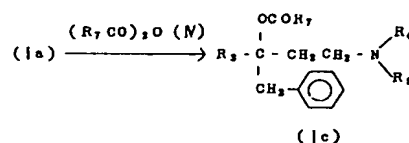


(式中、 R_2 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ)

ケトン化合物 (VI) としては、例えば p-メトキシアセトフェノン、ナフテルメチルケトン、チエニルメチルケトン等が挙げられる。アミン化合物 (VIII) としてはジメチルアミン、ジエ

特開昭 60-246348 (3)

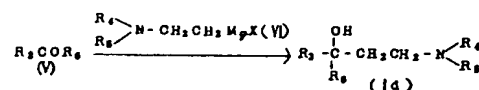
シ-1-ベンジルプロピルアミン (Ic) を製造する。



(式中、 R_2 、 R_4 及び R_5 は前記と同じ。 R_7 は低級アルキル基を示す)

製造法 4 :

次の反応式に従つて、化合物 (V) にグリニヤ試薬 (VI) を反応せしめて 1-置換-1-アルキル-1-ヒドロキシプロピルアミン (Id) を製造する。



ナルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、モルホリン、ピペリジン等が挙げられる。

上記反応は例えば無水の有機溶媒中で有機酸の存在下行なわれる。有機溶媒としては、例えば無水エタノール、無水メタノール等が挙げられる。

製造法 1 は、上記方法により得られた化合物 (I) を、例えば無水エーテル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒に溶解し、この溶液を常法により合成した化合物 (II) のグリニヤ試薬中に冷却下添加し、1.5~2 時間反応せしめることにより行なわれる。次いで、反応液を希硫酸液で抽出して水層を分取し、アルカリ性にしたのち、水不溶性の有機溶媒、例えば

ベンゼン、エーテル、石油エーテル等で抽出し、有機溶媒層に塩化水を飽和せしめると目的化合物(1a)の結晶が得られる。

製造法2は、製造法1で得られた本発明化合物(1a)を、例えば塩酸、希硫酸等の無機酸の存在下、60~70℃に加熱して1~2時間反応せしめることにより行なわれる。次いで反応液をアルカリ性としたのち、以下製造法1と同様にすれば目的化合物(1b)の結晶が得られる。

製造法3は、製造法1で得られた本発明化合物(1a)に例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸等の酸無水物(IV)を過剰に加え、50~60℃に加熱して3~4時間反応せしめることにより行なわれる。次いで反応

特開昭60-246348(4)

液中の過剰の酸無水物を除去し、アルカリ性としたのち、以下製造法1と同様にすれば目的化合物(1c)の結晶が得られる。

製造法4は、ケトン化合物(V)を、例えば無水エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の有機溶媒に溶解し、この溶液を常法により合成した化合物(VI)のグリニヤ試液中に冷却下添加し、1.5~2時間反応せしめることにより行なわれる。以下、製造法1と同様にすれば目的化合物(1d)の結晶が得られる。

このようにして得られる本発明化合物の鎮痛作用を試験した結果は次のとおりである。

体重18~25gのdd系雄性マウスを用い0.6g酢酸10ml/kgを腹腔内に投与した際にみられる特有な苦悶反応に対する薬剤の抑

制効果を指標にして検定した。

本発明化合物を腹腔内に100mg/kg投与し、さらに30分後に0.6g酢酸10ml/kgを腹腔内に投与した。10分後からライティング数を測定した。対照群には本発明化合物のかわりに生理食塩水を投与した。その結果を第1表に示す。なお数値は抑制率(%)で示した。

第1表

本発明化合物*	ライティング阻止率(%)
実施例1	100
実施例2	100
実施例3	100
実施例4	100
実施例5	100
実施例6	100
実施例7	100

* 本発明化合物は以下に記載の各実施例で得たものを使用した。

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1

(a) 4-メトキシ-β-ジメチルアミノメチル-アセトフェノン塩酸塩

p-メトキシアセトフェノン3gとジメチルアミン塩酸塩1g及びパラホルムアルデヒド0.7gを無水アルコール5mlに溶解し、濃塩酸0.2mlを添加したのち、水浴で3時間加熱すると澄清な溶液となる。冷後、水酸化ナトリウム液でアルカリ性とし、エーテルで抽出したのち、エーテル層を水洗後、希塩酸液で抽出し水層を得る。ついで、水層をアルカリ性とし、再びエーテルで抽出をおこない、エーテル層を水洗・乾燥後、塩化水を通じると結晶が析出してくる。結晶を採取し、少量

のエタノールより再結晶すると白色の葉状結晶が2.5g(収率54%)得られた。

融点: 125℃

元素分析値 ($C_{12}H_{18}NO_2Cl$ として):

計算値(C, 59.14; H, 7.44; N, 5.75)

実験値(C, 59.75; H, 7.12; N, 5.45)

(b) 1-(p-メトオキシフェニル)-1-ベンジル-3- α -ジメチルアミノ-プロパノール-1塩酸塩

塩化ベンジル2.6gを無水エーテル20mlに溶かした溶液を、あらかじめ金剛マグネシウム0.6gを入れた塩化カルシウム管を付した三径コルベン中に少しずつ添加すると激しく反応して溶液となる。ここに生成したグリニヤ試薬に冷却下、攪拌しながら、4-メト

実験値(C, 67.92; H, 7.85; N, 4.30)

実施例2

(a) オルト-プロオキシアセトフェノン

ナトリウム2.6gを無水アルコール50mlに溶かし、ついでオルト-アセチルフェノール1.5gを加えたのち、さらに臭化- α -プロピル1.4gを加えて水浴上5時間加熱する。ついで、アルコールを留去し、残留物をエーテルにとかし水酸化ナトリウム液で原料を除いた後、残渣を減圧下蒸留(b.p. 120℃/6mmHg)する。蒸留物を放置すると白色固体となる。収量1.5g。

(b) オルト-プロボキシ- β -ピペリジノメチル-アセトフェノン塩酸塩

オルト-プロボキシアセトフェノン3gと

特開昭60-246348(5)

キシ- β -ジメチルアミノメチル-アセトフェノン塩酸塩4gを無水エーテル10mlに溶解したもの徐徐に添加する。添加後、水浴中約10分間加熱し反応を完結させる。ついで、冷却下、希硫酸液で抽出し、水層を分取する。この水溶液に水酸化ナトリウム液を加えてアルカリ性としたのち、ベンゼン50mlで2回抽出する。

ベンゼン層を合せ、乾燥後、塩化水素を飽和すると結晶が析出してくる。結晶を回収し、無水のアセトンで再結晶すると白色の針状結晶が3.5g(収率74%)得られた。

融点: 133℃

元素分析値 ($C_{18}H_{28}NO_2Cl$ として):

計算値(C, 67.95; H, 7.80; N, 4.17)

ピペリジン塩酸塩0.8g及びパラホルムアルデヒド0.7gを無水アルコール10mlに加え、更に硫酸0.2gを加えて3時間加熱する。冷後、水酸化ナトリウム液でアルカリ性とし、エーテルで抽出し、抽出液を水洗・乾燥後、塩化水素ガスを通じると結晶が析出してくる。結晶を回収し、無水エタノールから再結晶すると白色の針状結晶が2.5g(収率55%)得られる。

融点: 224℃

(c) 1-ベンジル-1-(オルト-プロボキシフェニル)-3-ピペリジノ-プロパノール-1塩酸塩

実施例1(b)に於ける4-メトオキシ- β -ジメチルアミノメチル-アセトフェノン塩酸

塩の代りに、オルト-プロポキシ- β -ピペリジノメチル-アセトフェノン塩酸塩 2.8 g を使用し、その他は同様に処理することにより、白色の針状結晶として 4.2 g (収率 70%) 得た。

融点: 235°C

元素分析値 ($C_{24}H_{24}NO_2$ として):

計算値(%) C, 72.0; H, 8.5; N, 3.50

実験値(%) C, 72.17; H, 8.81; N, 3.66

実施例 3

実施例 1 (b) に於ける p-メトキシアセトフェノンの代わりに β -アセチルナフタレン 5.1 g を使用し、その他は同様に処理して 1- β -ナフチル-1-ベンジル-3- γ -ジメチルアミノ-プロパノール-1 塩酸塩を白

1-チエニル-1-ベンジル-3-ジメチルアミノプロピル-プロピオン酸エステル塩

1-チエニル-1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-プロパノール-1 塩酸塩 5.0 g を無水プロピオン酸 1.5 g と水浴上で 3 時間加熱してエステル化反応を行なう。過剰の無水プロピオン酸を減圧下に留去し、残留物をアルカリ性としてエーテルで抽出したのち、エーテル層に塩化水素ガスを通じると結晶が析出してくる。結晶をろ取し、無水アセトンで再結晶すると白色の針状結晶が 4.4 g (収率 70%) 得られる。

融点: 102~103°C

元素分析値 ($C_{19}H_{22}NO_2$ として):

特開昭 60-246348(6)

色の板状結晶として 5.4 g 得た。

元素分析値 ($C_{22}H_{24}NO_2$ として):

計算値(%) C, 74.24; H, 7.36; N, 3.94

実験値(%) C, 74.56; H, 7.68; N, 3.60

実施例 4

実施例 1 (a) に於ける p-メトキシアセトフェノンの代わりにチエニル-2-メチルケトン 5.4 g を使用し、その他は同様に処理して 1-チエニル-1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-プロパノール-1 塩酸塩を白色の菱状結晶として 7.1 g (収率 65%) 得た。

元素分析値 ($C_{18}H_{22}NO_2$ として):

計算値(%) C, 61.62; H, 7.11; N, 4.49

実験値(%) C, 61.32; H, 7.55; N, 4.25

実施例 5

計算値(%) C, 62.12; H, 7.08; N, 3.81

実験値(%) C, 61.95; H, 7.25; N, 3.88

実施例 6

実施例 1 (a) に於ける p-メトキシアセトフェノンの代わりに β -アセチルナフタレン 5.1 g を、またジメチルアミン塩酸塩の代りにピペリジン塩酸塩 3.7 g を使用し、その他は同様に処理して 1- β -ナフチル-1-ベンジル-3- γ -ピペリジノ-プロパノール-1 塩酸塩を白色の菱状結晶として 4.5 g (収率 66%) 得た。

融点: 156~157°C

元素分析値 ($C_{20}H_{24}NO_2$ として):

計算値(%) C, 61.53; H, 10.68; N, 5.98

実験値(%) C, 61.83; H, 10.92; N, 5.80

実施例 7

1 - (p - メトキシフェニル) - 1 - ベン
ザル - 3 - ジメチル - アミノプロパン塩酸塩
 1 - (p - メトキシフェニル) - 1 - ベン
 ジル - 3 - r - ジメチルアミノ - プロパノ -
 ル - 1 塩酸塩 2.5 g を、濃塩酸 15 ml と酢酸
 30 ml の混合液に溶かし、水浴中で 1 時間加
 温する。冷後、アルカリ性としたのちエーテ
 ルで抽出し、さらにエーテルを留去し、残留
 物を少量のベンゼンに溶解したものをアルミ
 ナカラムに通し、ベンゼンで洗出せしめた部
 分に塩化水素ガスを通じると結晶が析出して
 くる。ついで、結晶を採取し、アセトンで再
 結晶すると白色の板状結晶が 1.7 g (収率
 65%) 得られる。

特開昭 60-246348 (7)

融点 : 41°C

元素分析値 ($C_{18}H_{21}NOCl$ として) :

計算値(%)C, 72.61; H, 6.68; N, 4.45

実験値(%)C, 72.87; H, 6.56; N, 4.55

以 上

出願人 栗 原 肇 三 郎

株式会社 科桑抗生物質研究所

代理人 弁護士 有 賀 三 幸

弁護士 高 野 登 志 雄

弁護士 小 野 信 夫

BEST AVAILABLE COPY